

(様式4)

学 位 論 文 の 内 容 の 要 旨

五 十 嵐 隆 通 印

(学位論文のタイトル)

Association of RAB5 overexpression in pancreatic cancer with cancer progression and poor prognosis via E-cadherin suppression

(膵癌におけるE-カドヘリン抑制を介したRAB5過発現と癌進展および予後不良との関連)

(学位論文の要旨)

【背景】RAB蛋白は低分子量GTPaseの一種で、細胞膜蛋白の細胞内取り込みに関与し、細胞内シグナル伝達で重要な機能を有している。RAB蛋白の一つであるRAB5は、TGF β レセプターや上皮マーカーE-cadherinの細胞内取り込みを介し、癌の悪性度に関連する上皮間葉移行(EMT)の誘導因子として報告されている。これまでに複数の癌腫においてRAB5の過剰発現が報告されているが、膵癌における発現意義は不明である。本研究の目的は、膵癌切除例におけるRAB5発現の臨床的意義を明らかにすることである。

【対象と方法】当科における膵癌切除症例111例を対象に、RAB5発現と上皮マーカーE-cadherin発現を免疫組織化学染色法で評価した。正常腺房細胞を内部コントロールとし、染色強度を-2から+3までの6段階に分類した。腫瘍中心部および腫瘍先進部でのRAB5、E-cadherin発現と臨床病理学的因子、予後との関連を検討した。膵癌細胞株5種類(AsPC-1, BxPC-3, MIAPaCa-2, PANC-1, SUIT-2)を用いて、RAB5発現をWestern blottingで評価した。RAB5特異的siRNAを用いて、RAB5発現抑制が膵臓癌細胞株の形態、浸潤能、遊走能、増殖能に与える影響を解析した。

【結果】膵癌におけるRAB5発現とE-cadherin発現は、腫瘍中心部と浸潤部でheterogeneityを認めた。浸潤部が中心部より相対的に高発現である症例(High群)は浸潤部が低発現の症例(Low群)と比較して、リンパ管侵襲や静脈侵襲が有意に進行しており予後不良であった($p=0.041$)。RAB5 High群はLow群と比較して、浸潤部のE-cadherin発現が有意に低下していた($p=0.01$)。本研究の膵臓癌症例において予後に対する単変量解析を行った結果、RAB5 High群は唯一の予後不良因子となった(Relative risk 1.32, 95% CI 1.02-1.74, $p=0.038$)。膵癌細胞株5種類全てで

RAB5高発現を認めた。RAB5抑制SUIT-2細胞では、コントロール群と比較して有意に浸潤能、遊走能、増殖能が低下し、形態が紡錘形から円形へと変化した。

【考察】膵臓癌におけるEMT誘導は癌悪性度を亢進させるが、今回、RAB5 High群は予後不良でE-cadherin Low群が多く、RAB5のEMT誘導への関与が膵臓癌臨床検体でも示唆された。RAB5を標的とする治療戦略は、EMT制御による膵臓癌新規治療法への応用が期待される。